

## Mémoire de Maîtrise en médecine 1845

# Evaluation rétrospective de la sternothoracotomie bilatérale transverse pour la résection des métastases pulmonaires des sarcomes chez l'enfant et l'adolescent

### **Etudiant**

Ramona Guatta

### **Tuteur**

Dr. Jean-Marc Joseph, PD & MER I  
Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

### **Co-tuteur**

Dr. Oliver Abbo, MD  
Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

### **Expert**

Professeur Pierre-Yves Zambelli  
Service de chirurgie pédiatrique, CHUV

Lausanne, 2014

# 1 Sommaire

2	Abstract.....	3
3	Introduction .....	4
3.1	Oncologie pédiatrique.....	4
3.2	Sarcomes.....	5
3.2.1	Généralités .....	5
3.2.2	Facteurs de risque .....	6
3.2.3	Traitements .....	6
3.2.4	Sarcomes des tissus mous.....	8
3.2.5	Sarcomes osseux.....	9
3.3	Processus de métastatisation.....	10
3.4	La chirurgie.....	14
3.4.1	Sternothoracotomie bilatérale transverse (Clamshell).....	15
3.4.2	Thoracotomie postérolatérale .....	17
4	Méthodologie.....	19
4.1	Patient .....	19
4.2	Variables analysées.....	20
4.3	Statistique .....	21
5	Résultats.....	21
6	Discussion.....	24
7	Conclusion .....	27
8	Remerciements .....	27
9	Références .....	29

## 2 Abstract

**Sujet:** Evaluation rétrospective de la thoracotomie antérieure bilatérale pour résection de métastases pulmonaires de sarcomes chez l'enfant et l'adolescent

**Contexte :** L'année 1950 marque la naissance de la chirurgie des métastases dans le cadre des sarcomes. Celle-ci a été ensuite perfectionnée dans le courant des années suivantes, jusqu'à revêtir de nos jours un rôle curatif indispensable pour le traitement de cette maladie. Diverses voies d'abord ont été décrites selon la localisation et le nombre des métastases. En ce qui concerne les métastases pulmonaires, une exploration chirurgicale bilatérale est toujours recommandée, même dans les cas où au CT scan les métastases ne sont visibles que d'un côté. Classiquement, la thoracotomie postérolatérale (TPL) est l'approche chirurgicale la plus utilisée dans les cas de métastase pulmonaire. L'approche classique est de réaliser des TPL unilatérales séquentielles, espacées de quelques semaines. Dans l'optique de diminuer le temps de reprise de la chimiothérapie, ainsi que le risque lié à 2 anesthésies successives, d'autres approches ont été proposées : thoracotomies postéro-latérale bilatérales dans le même temps opératoire, la sternotomie et la sternothoracotomie bilatérale antérieure (Clamshell).

Notre étude évalue la possibilité de l'abord par sternothoracotomie bilatérale antérieure (type Clamshell), déjà décrite chez l'adulte, comme approche chirurgicale pour le traitement de métastases pulmonaires bilatérales chez l'enfant et l'adolescent.

**Patients et méthodes :** entre 2000 et 2012, sept patients, 3 filles et 4 garçons présentant des métastases pulmonaires bilatérales ont bénéficié de différentes interventions chirurgicales, pour un total de 10 TPL et 7 Clamshell. La revue de la littérature a été effectuée sur la base d'une recherche d'articles en Pubmed et la source d'informations principale pour la description des techniques chirurgicales ont été les textes de référence de l'EMC (encyclopédie medico chirurgicale).

**Résultats :** 2 patients ont bénéficié de 5 TPL, 3 ont bénéficié de 4 Clamshell et 2 ont bénéficié de 5 TPL et de 3 Clamshell. 100% des patients ont développé des métastases pulmonaires bilatérales. L'âge moyen des patients était de 17.5 ans pour le groupe de TPL et de 12.9 ans pour le groupe Clamshell. La durée de séjour totale (ST) était en moyenne de 7.5 jours pour le groupe de TPL et 7 jours pour le groupe Clamshell. La reprise de la chimiothérapie a été possible dans un intervalle moyen post-opératoire de 18.5 jours pour le groupe TPL et 21 jours pour le groupe Clamshell.

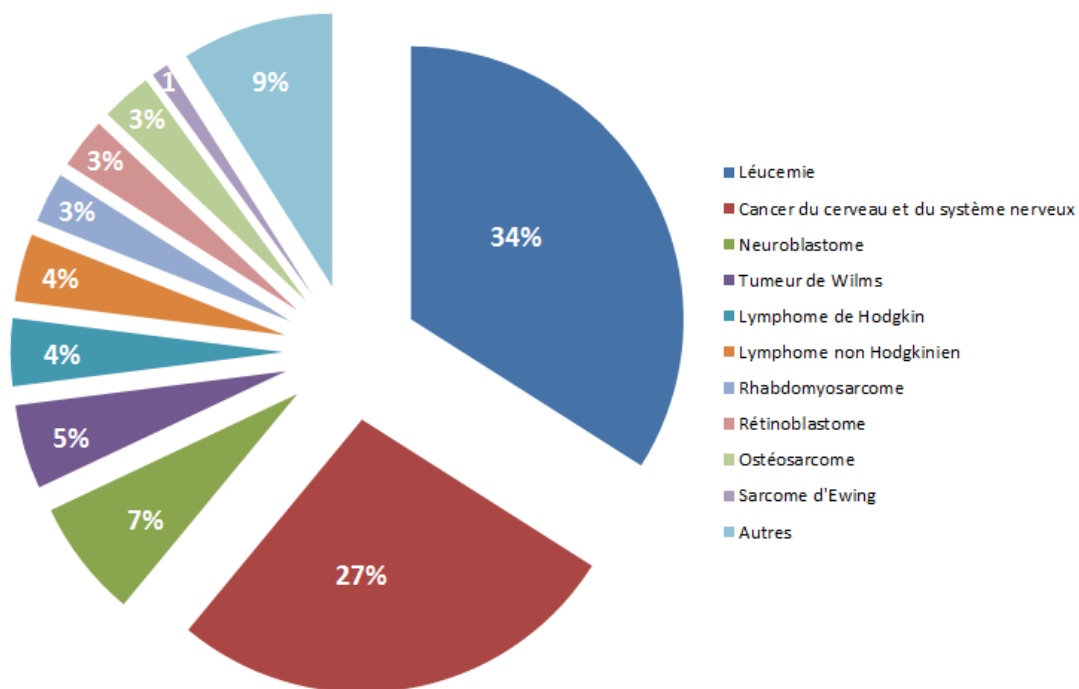
**Conclusion :** L'approche de type Clamshell représente une alternative efficace à la thoracotomie postérolatérale séquentielle dans le traitement des métastases pulmonaires des sarcomes chez l'enfant et l'adolescent.

**Mots clé :** sarcome, thoracotomie postérolatérale, sternothoracotomie bilatérale transverse (Clamshell)

## 3 Introduction

### 3.1 Oncologie pédiatrique

Le cancer chez l'enfant est une maladie rare. Il constitue moins de 1 % de tous les cancers diagnostiqués par année (enfants et adultes). Aux USA 12'060 nouveaux cas de tumeurs pédiatriques (0-14 ans) ont été diagnostiqués en 2012, alors que dans le même temps on a relevé 1340 décès. Le cancer représente la deuxième cause de mortalité pédiatrique après les accidents. Les cancers les plus fréquents en oncologie pédiatrique sont les leucémies (34%), les cancers cérébraux (23%) et les lymphomes (12%) (1) (image 1). Entre 1975 et 2001 l'incidence des cancers pédiatriques a augmenté de 33% (2). Le taux de mortalité, en revanche, a diminué au fil des années. Selon l'American Cancer Society, il était, en 2008, autour de 2.2/100000 enfants. L'importante diminution de la mortalité en oncologie pédiatrique est en grande partie attribuable à l'amélioration des traitements et à un nombre de plus en plus élevé de participants aux tests cliniques. L'équipe qui prend en charge les patients pédiatriques doit être multidisciplinaire afin d'assurer une prise en charge conforme aux recommandations internationales. Un suivi médical à long terme s'avère indispensable car les traitements sont la cause de multiples effets secondaires, dont en particulier la survenue de tumeurs secondaires.

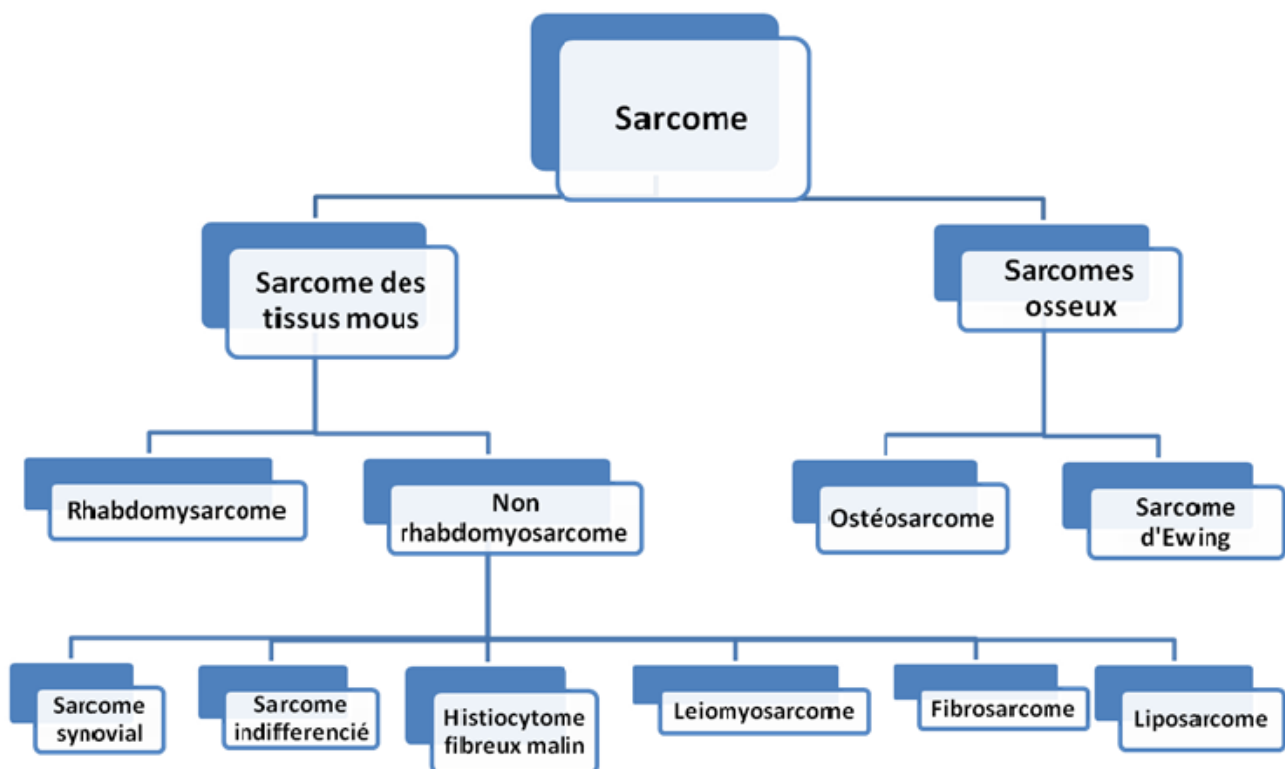


**Image 1 :** Dans cette image sont représentés les différents pourcentages des cancers pédiatriques.

## 3.2 Sarcomes

### 3.2.1 Généralités

Les sarcomes sont des tumeurs du tissu mésenchymateux ; ils représentent 20% des cancers solides pédiatriques et 1% des cancers solides chez l'adulte. En 2010 le National Center for Health Statistic (NCHS) aux USA. a enregistré 2650 nouveaux cas de sarcomes osseux, 10'520 nouveaux cas de sarcomes des tissus mous et 5500 décès causés par les deux types de cancer (3). Les sarcomes peuvent être divisés en deux sous-groupes : les sarcomes osseux et les sarcomes des tissus mous (image 2). En 2008 les sarcomes des tissus mous représentaient 87% des sarcomes diagnostiqués, le 13% restant étant des sarcomes osseux. Le diagnostic est souvent posé tardivement, quand le sarcome est déjà à un stade local avancé et souvent métastatique. Le pronostic de ces cancers est alors très mauvais.



**Image 2:** Classification de différents types de sarcomes. Les sarcomes peuvent être subdivisés en deux groupes : les sarcomes osseux et les sarcomes des tissus mous, ces derniers sont les plus fréquemment diagnostiqués.

### 3.2.2 Facteurs de risque

Typiquement les sarcomes se développent de façon sporadique, quoique dans une minorité des cas la survenue d'un sarcome puisse être associée à des causes évidentes. L'exposition aux radiations ionisantes augmente le risque de développer des sarcomes osseux dits secondaires. Le rapport entre l'exposition et le risque est exponentiel: plus la dose de radiation est haute plus le risque est important (4). L'ostéosarcome est le cancer qui se développe le plus fréquemment après des expositions aux radiations (5), l'os absorbant plus les radiations par rapport aux autres tissus.

Certaines maladies génétiques peuvent augmenter la prédisposition à développer des sarcomes. Le syndrome de Li-Fraumeni est la maladie génétique qui favorise le plus le développement d'une lésion tumorale. Elle est le résultat d'une mutation du gène suppresseur de tumeur P53, qui est muté dans 25 % des sarcomes. D'autres maladies génétiques (syndrome de Werner et neurofibromatose) peuvent être liées à certains sarcomes, mais le rapport cause-effet est moins évident.

Le rétinoblastome est le cancer de la rétine, il peut être unilatéral (un œil atteint) ou bilatéral (deux yeux atteints). Dans les cas où le cancer est bilatéral, le rétinoblastome est causé par une mutation du gène suppresseur RB, un type de mutation qui favorise le développement des sarcomes, en particulier des sarcomes osseux.

La maladie de Paget est une maladie héréditaire causée par un déséquilibre du métabolisme osseux, dû à un mauvais fonctionnement des ostéoclastes ; elle peut être associée à 1% des ostéosarcomes.

Les maladies génétiques ne représentent pas les seuls facteurs de risque; certains virus comme le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le « human herpes virus 8 » (HHV8), également connu sous le nom de « Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV)» peuvent favoriser, grâce à leurs propriétés oncogéniques, la survenue d'un sarcome chez des patients immunosupprimés.

En résumé, la majorité des sarcomes est de cause inconnue, une partie seulement d'entre eux peut être associée à une maladie et/ou à une infection sous-jacente, et dans cette minorité des cas un suivi régulier est recommandé.

### 3.2.3 Traitements

Le bilan initial comprend une anamnèse et à un examen clinique complet. Les investigations complémentaires incluent la radiographie standard, l'IRM et le CT-scan. Une fois parvenus à un diagnostic de suspicion, celui-ci doit être confirmé par une analyse histologique. La biopsie, le plus souvent chirurgicale, permet une analyse histopathologique approfondie incluant les tests immunochimique, cytologie, etc. du tissu prélevé. Une des caractéristiques de ce type de cancer

consiste dans une tendance particulière à développer des métastases pulmonaires. Pour cette raison un CT-scan thoracique est programmé pour chaque sarcome diagnostiqué.

L'examen histopathologique nous apporte des informations essentielles pour le diagnostic et la suite thérapeutique, dont la typologie du cancer, sa taille, le degré d'agressivité, etc.

La classification des sarcomes est basée sur l'histopathologie de la tumeur en suivant la classification UICC (Union for International Cancer Control), qui regroupe divers critères, dont en particulier le grade de différenciation de la tumeur (G), la taille (T), la présence des éventuelles adénopathies et leur taille (N) et la présence de métastases (M). Tous ces critères permettent de définir les stades de la tumeur, information fondamentale dans le choix des traitements. Le pronostic est déterminé par des facteurs comme le type de sarcome, le stade, la localisation, le niveau de métastatisation, l'âge du patient et la réponse au traitement (6)(7)(8)(9).

Le choix du traitement est déterminé par la classification histopathologique du sarcome, qui définit le stade de la tumeur. Les sarcomes de stade I sont des lésions de taille égale ou inférieure à 5 cm, qui ne présentent pas d'adénopathies ni de métastases. À ce stade le traitement proposé est une résection chirurgicale. Ensuite une radiothérapie peut être proposée dans certains cas. Si la pièce d'exérèse présente des marges de sécurité (tissu sain autour de la lésion) d'au moins 1 cm, la chirurgie est le seul traitement proposé. Si la pièce d'exérèse présente des marges de sécurité inférieures à 1 cm, une radiothérapie adjuvante (traitement après l'opération) à but préventif est conseillée. Les cancers de stade II et III ont une taille autour de 8-10 cm, des adénopathies peuvent être présentes et le risque de métastase est augmenté. Dans ces cas une radio/chimiothérapie néoadjuvante (traitement avant la chirurgie) est proposée selon le type de sarcome. Si le cancer est opérable, une intervention est d'abord programmée, suivie par une chimio/radiothérapie adjuvante selon les besoins. Les sarcomes de stade IV sont des cancers présentant des métastases. Avant de décider le plan thérapeutique, il faut effectuer un bilan des métastases par CT-scan. Un sarcome de stade IV délimité est une maladie où les lésions sont limitées à un seul organe en dehors du site primaire; un cancer de stade IV disséminé est une maladie qui présente des lésions dans différentes structures. Pour les sarcomes de stade IV délimités on propose des radio/chimiothérapies néoadjuvantes et adjuvantes. Pour les sarcomes de stade IV disséminés, des chimiothérapies sont le seul traitement à but palliatif disponible (8).

En résumé, la chirurgie occupe un rôle principal dans chaque traitement proposé pour les différents stades des sarcomes, sauf dans les cas palliatifs. Sans la chirurgie, la radio/chimiothérapie seule est très utile dans le contrôle local de la maladie, et dans les cas où des soins palliatifs s'avèrent nécessaires, cela ne présente pas d'effets significatifs sur le taux de survie.

### 3.2.4 Sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous en pédiatrie sont un groupe hétérogène de maladies dérivants du tissu conjonctif. Ils constituent environ 90% des diagnostics de sarcomes. Selon le programme « Epidemiology and End Results » (SEER) de l'Institut National du cancer, l'incidence des sarcomes des tissus mous est estimée à 7.4% pour tous les cancers en âge pédiatrique, avec 850-900 nouveaux cas rapportés par année. Les garçons sont plus touchés que les filles (sex ration 1.4 :1) et l'incidence augmente avec l'âge ; en général le taux de survie à 10 ans est de l'ordre de 40%.

Le rhabdomyosarcome (RMS) est le sarcome des tissus mous le plus fréquent. Dans le deux tiers des cas il se développe avant l'âge de 20 ans (10). Il en existe deux types principaux: le RMS d'origine embryonnaire et le RMS d'origine alvéolaire. Le pronostic des RMS diffère suivant le type histologique. Les RMS embryonnaires sont les cancers plus fréquemment diagnostiqués chez les enfants de moins de 5 ans, dans la majorité des cas de pronostic favorable. En revanche, les RMS alvéolaires sont de moins bon pronostic, principalement dû à un développement précoce des métastases (11)(12). Les autres types de sarcomes des tissus mous, comme le fibrosarcome, l'histiocytome fibreux malin, le sarcome synovial, le chondrosarcome et le liposarcome sont tous classifiés comme des sarcomes non rhabdomyomateux (NRMS). Les NRMS sont moins fréquents que le RMS.

Les premiers symptômes d'un sarcome sont aspécifiques et peuvent apparaître seulement à un stade avancé de la maladie ; les symptômes les plus fréquents sont une douleur et une légère tuméfaction locale. Dans le cas où la tumeur a envahi des structures comme des nerfs et des vaisseaux, des douleurs intenses et des déficits neurologiques peuvent se manifester. Le diagnostic est posé par biopsie après un bilan radiologique de la tumeur primaire. 40 % des sarcomes des tissus mous sont localisés aux membres inférieurs (surtout dans la cuisse), 30% au niveau du tronc et du rétropéritoine, 20% aux membres supérieurs et le 10 % restant au niveau de la tête et du cou. Pour chaque sarcome diagnostiqué on effectue un bilan d'extension. Le bilan d'extension inclut un CT-scan thoracique pour exclure des métastases pulmonaires et une biopsie du ganglion satellite. Le ganglion satellite est le premier ganglion qui reçoit le drainage lymphatique de la tumeur; son identification se fait grâce à un produit radioactif injecté dans la tumeur. Ensuite le ganglion est analysé au microscope. S'il y n'a pas de cellules cancéreuses, la résection des autres ganglions n'est pas nécessaire ; en revanche, si des cellules malignes sont présentes un curage ganglionnaire complet est inévitable.



Les informations données par la biopsie et le bilan radiologique permettent de décider l'approche thérapeutique à suivre. Dans presque tous les cas des cycles de chimiothérapie et de radiothérapie sont envisagés avant l'intervention pour réduire la taille de la tumeur (thérapie néoadjuvante) et faciliter la résection chirurgicale. Après chaque intervention, on propose des thérapies adjuvantes telle la chimio/ radiothérapie afin de détruire d'éventuelles cellules malignes restantes.

### 3.2.5 Sarcomes osseux

Les sarcomes osseux représentent 10 % des diagnostics de sarcomes. Selon le programme « Epidemiology and End Results » (SEER) de l'Institut National du cancer, 2560 cas de sarcomes osseux sont diagnostiqués chaque année aux USA et 1460 décès par année y sont liés. Les sarcomes osseux sont des néoplasies qui peuvent être développées à tout âge, mais la majorité se développe dans les 10 premières années de vie. Ces sarcomes sont typiquement localisés dans les os longs (fémur, tibia, etc.).

Les causes de la plupart des sarcomes osseux sont inconnues, mais les infarctus osseux, les ostéomyélites chroniques, la maladie de Paget, les radiations et les prothèses en métal peuvent favoriser une néoplasie osseuse de ce type.

Les symptômes et signes cliniques rencontrés dans les cas de sarcomes osseux sont des douleurs nocturnes et des fractures pathologiques. La lecture des images radiologiques est essentielle pour le diagnostic. La radiographie indique l'extension de la maladie et dans certains cas l'agressivité de la tumeur. Dans tous les cas, on effectue une biopsie afin de parvenir au diagnostic final et de pouvoir programmer la suite thérapeutique en fonction de la typologie de la tumeur. L'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et le chondrosarcome sont les cancers primitifs de l'os rencontrés chez l'enfant et l'adolescent.

L'ostéosarcome est la néoplasie osseuse la plus fréquente, représentant 20 % des cancers osseux primaires. Aux États Unis, approximativement 750-900 nouveaux cas d'ostéosarcomes sont diagnostiqués chaque année, parmi lesquels 400 se développent avant l'âge de 20 ans (13). Dans la plupart des cas la tumeur prend son origine au niveau des métaphyses des os longs, plus du 50% au niveau du fémur distal. L'ostéosarcome, comme tous les sarcomes, a une prédisposition à développer des métastases pulmonaires; 10-20% des cas présentent des métastases pulmonaires au moment du diagnostic. Le plan thérapeutique pour les ostéosarcomes suit des directives précises, une radio/chimiothérapie néoadjuvante est proposée en premier, suivie par un traitement chirurgical. Ensuite, on propose dès que possible la reprise de la chimiothérapie et/ou de la

radiothérapie après l'opération. Dans les cas où des métastases sont présentes, un traitement chirurgical associé à une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante est programmé. Le pronostic est notamment défini par la présence ou l'absence des métastases et par la réaction aux traitements. Les patients qui ne présentent pas des métastases ont un taux de survie plus élevé (taux de survie à 5 ans de 70%) par rapport aux patients qui présentent un cancer métastatique (taux de survie à 5 ans de 20%).

Le deuxième cancer osseux le plus fréquent est le sarcome d'Ewing. Le mécanisme physiopathologique à l'origine de ce cancer se caractérise par deux mutations cytogénétiques principales : la translocation t(11 ;22) et t(21 ;22). La translocation t(11 ;22) est retrouvée dans 85% des cas, laquelle est à l'origine d'une protéine de fusion EWS-FLI-1. La translocation t(21 ;22), responsable de la synthèse de la protéine de fusion EWS-ERG, est présent dans 15% des cas (14). La recherche d'une de ces mutations permet de confirmer le diagnostic. Chaque année, 250 nouveaux cas sont enregistrés aux USA, dont 20%-30% présentent des métastases au diagnostic. Dans 80% des cas le sarcome d'Ewing se développe chez des garçons caucasiens de 15-20 ans. La localisation est surtout au niveau de la diaphyse des os longs (fémur) et des os du bassin. En général le sarcome d'Ewing provoque les mêmes symptômes que l'ostéosarcome, des signes systémiques mimant une infection (état fébrile, vitesse de sédimentation élevée, une anémie et une leucocytose) peuvent être présents. Le taux de survie après 5 ans est de l'ordre de 75%.

Le chondrosarcome est un type de cancer qui se développe surtout chez les adultes. Il s'agit d'un groupe de tumeurs produisant du cartilage néoplasique. Les chondrosarcomes sont classifiés sur la base du site d'origine, le chondrosarcome central (intramédullaire) et le chondrosarcome périphérique (cortical), ce dernier étant la forme la plus fréquente. La localisation est souvent dans la portion centrale du squelette. Si le diagnostic est posé à un stade précoce de la maladie, le taux de survie à 5 ans est de 80%, alors que dans les cas où le cancer est disséminé le taux de survie baisse à 70 %. Comme pour tous les sarcomes, les traitements sont surtout des chimio/radiothérapies associées à une ou plusieurs interventions chirurgicales.

### **3.3 Processus de métastatisation**

Une masse tumorale est formée par une population hétérogène de cellules, qui présentent des variantes génétiques pour la croissance incontrôlée du cancer. Cette instabilité génétique augmente la fréquence des altérations nécessaires pour acquérir la capacité de métastatisation. Une métastase, du grec déplacement, est par définition une masse tumorale qui par un processus de migration s'est

éloignée du site du cancer primaire. Le 90% de décès en oncologie sont dus aux métastases; les sites les plus fréquents sont le foie, les os, les poumons et le cerveau (15).

Le processus de métastatisation, qui est fort complexe, peut être conceptuellement organisé et simplifié en deux phases. La première partie représente la translocation des cellules malignes depuis le cancer primitif au microenvironnement du tissu cible, alors que la deuxième partie concerne la colonisation du tissu cible (image 3).

Les cellules malignes, avant de s'éloigner du cancer primitif, doivent acquérir diverses capacités pour migrer et résister aux différents stress physiologiques. Chaque tissu présente des propriétés anatomiques et fonctionnelles différentes, un réseau de vascularisation propre, et un milieu extracellulaire caractéristique, qui favorisent tous la présence des stress physiologiques. Les cellules cancéreuses qui envahissent les tissus sont exposées à ces stress, telle une baisse de pH et un taux d'oxygène bas. Il n'y a que les cellules malignes les plus résistantes qui peuvent survivre.

L'éloignement du cancer primitif est possible grâce à la perte d'adhésion des cellules malignes, à travers la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), laquelle est un processus de transition d'un groupe de cellules épithéliales à un groupe de cellule mésenchymateuses, provoqué par des oncogènes. Le début de la TEM est favorisé par les interactions entre les cellules malignes et les cellules du tissu avoisinant provoquant un état inflammatoire important (15)(16). La TEM cause une diminution de l'expression d'E-cadhérines et une augmentation de marqueurs mésenchymateux comme la vimentine, la fibronectine et l'intégrine (17), molécules impliquées dans la migration. Les cellules mésenchymateuses étant dans un état indifférencié, peuvent se diviser plus facilement et échapper aux contrôles du cycle cellulaire, favorisant donc une croissance incontrôlée.

Quand le cancer a acquis un phénotype métastatique, les cellules malignes peuvent migrer dans l'organisme à travers trois voies principales, la voie lymphatique, la voie hématogène et la voie transcoelomique.

La majorité des cancers métastatiques utilisent les voies lymphatiques et hématogènes pour se disséminer. En ce qui concerne la voie hématogène, le système veineux permet une meilleur extravasation des cellules malignes dans le tissu cible, grâce à l'épaisseur très mince de ses veines (18). La voie transcoelomique concerne surtout les cancers envahissant les cavités, tel le cancer ovarien, pulmonaire et cérébral.

Dans la littérature, une des premières théories qui a décrit la localisation des métastases est celle nommée « seed and soil », de Stephen Paget, au début des années 1900(19). Elle se base sur le

concept que les cellules tumorales (seeds) peuvent envahir un type de tissu (soil) seulement si celui-ci peut offrir un milieu favorable à leur survie: «When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions but they can only live and grow if they fall on congenial soil » (20).

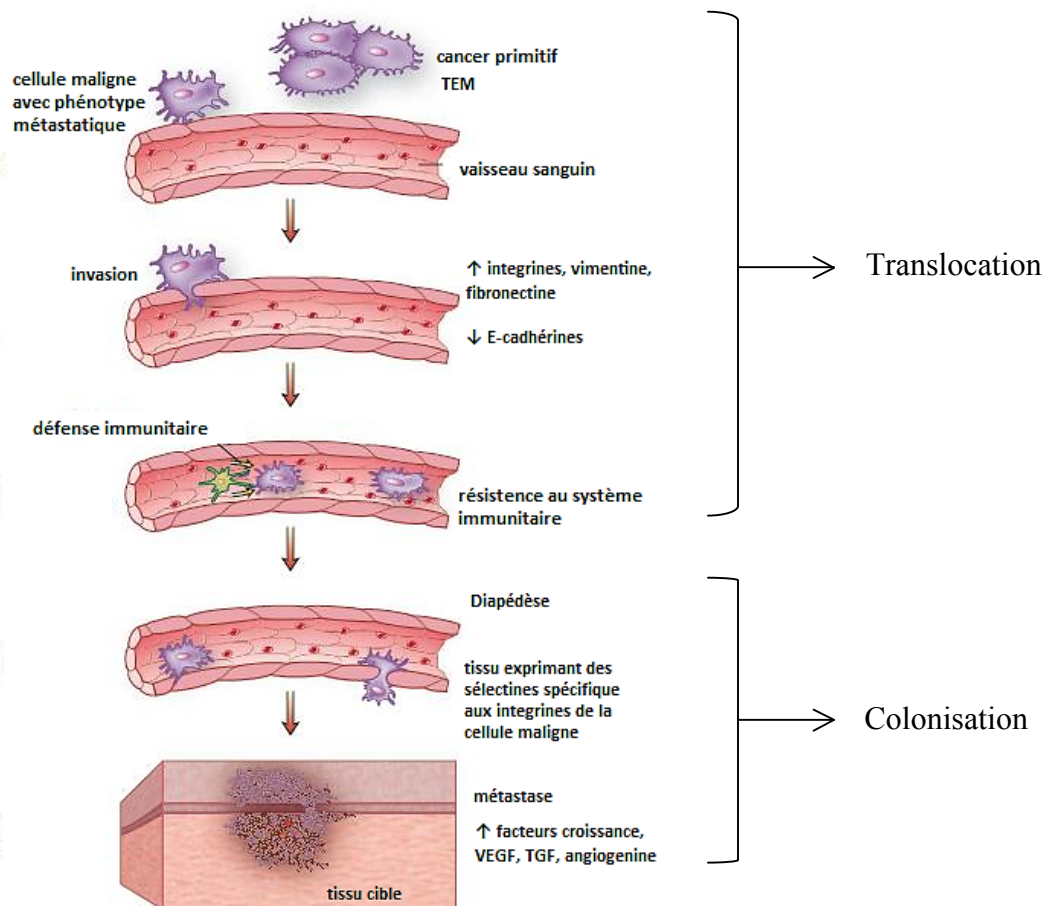
La dissémination métastatique a été l'objet principal de nombre d'études au fil des années(21)(22)(23) . De nombreux facteurs impliqués dans la localisation des métastases ont été mis en évidence. La dissémination cancéreuse peut être définie un ensemble d'interactions entre différents tissus par l'intermédiaire des chémokines, facteurs de croissance, sélectines, intégrines, etc. (17). Chaque cancer développe différentes interactions sur la base de l'expression de ces molécules, qui favorisent la migration d'un tissu à l'autre. Par exemple, les métastases des sarcomes et du cancer du sein se développent principalement dans les poumons parce que les cancers ont acquis des affinités (organotropisme) pour le parenchyme pulmonaire.

Des études ont démontré que dans la majorité des cancers, les taux de chémokines et de leurs récepteurs respectifs augmentent afin de favoriser la migration dans un tissu cible précis. Comme dans le cancer ovarien qui provoque une surproduction de CCL2 et CCL5(24), en favorisant l'inflammation et la migration du cancer.

Quand les cellules malignes commencent à circuler dans le sang ou dans les vaisseaux lymphatiques, elles peuvent envahir tous les organes. Mais l'expression de molécules telles les sélectines et les intégrines, empêche que la dissémination ne soit faite au hasard. Les sélectines et les intégrines exprimées vont fonctionner comme un moyen d'ancrage sur les vaisseaux de l'organe cible, afin de débiter l'extravasation des cellules cancéreuses du compartiment vasculaire vers l'espace interstitiel de l'organe cible. Dans le foie et la moelle osseuse ce processus est favorisé par la discontinuité de l'épithélium fenêtré. En revanche, le tissu pulmonaire est caractérisé par un épithélium présentant des jonctions serrées et un réseau vasculaire très mince, afin de protéger au mieux les alvéoles des liquides et des agressions. Pour contourner l'obstacle les cellules cancéreuses produisent des facteurs spécifiques pour favoriser la migration trans-endothéliale, comme l'angiopoïétin-4, qui induit une rétraction de l'endothélium et favorise l'angiogenèse. Pour envahir le tissu pulmonaire, les cellules malignes font une extravasation, suivant les mêmes étapes de la diapédèse effectuée par les lymphocytes. Différentes études ont démontré que l'intégrine  $\alpha\beta3$  exprimée par les cellules tumorales est une protéine clé pour l'étape d'adhésion dans la métastatisation pulmonaire (25). Elle favorise l'attachement à la paroi des vaisseaux et active aussi l'expression de la fibronectine, qui permet la formation d'un caillot de sang autour des cellules malignes. Ce caillot offre aux cellules malignes une protection contre l'action des cellules du

système immunitaire, un meilleur attachement à la paroi du vaisseau et favorise aussi la maintenance de cellules souches dans la masse cancéreuse.

Quand les cellules cancéreuses et le caillot sont extravasés dans le tissu cible, d'autres facteurs permettent la survie du cancer dans le nouveau tissu. Un processus d'angiogenèse, indispensable pour la survie, se met en branle grâce à plusieurs molécules, comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), angiogenin, TGF- $\alpha$  et TGF- $\beta$  (transforming growth factor) et TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) (26). Le cancer continue sa croissance incontrôlée grâce aux facteurs de croissance produits et aux altérations génétiques qui renforcent la résistance aux traitements. On utilise deux types principaux de thérapies contre les cancers métastatiques, les thérapies systémiques et les thérapies locales. Les chimiothérapies, les hormonothérapies et toutes les thérapies ciblées et biologiques font partie des traitements systémiques; par contre les radiations et la chirurgie sont classifiées dans les thérapies locales. Le choix du traitement dépend de différents facteurs, comme le type du cancer primaire, la taille, la localisation, le nombre de métastases, l'âge du patient, son état de santé et les types de médicaments reçus. On utilise généralement une combinaison de plusieurs thérapies. Actuellement l'approche chirurgicale en combinaison avec une chimiothérapie néo/ou adjuvante sont considérées comme le traitement de choix des métastases pulmonaires de sarcomes (27) (28).



**Image 3 :** Cette image représente un schéma qui résume les différents passages du processus de métastatisation. Ce processus peut être divisé en deux parties : la translocation des cellules malignes et la colonisation du tissu cible. TEM : transition épithélio-mésenchymateuse.

### 3.4 La chirurgie

L'année 1950 marque la naissance de la chirurgie des métastases dans le cadre des sarcomes. Celle-ci a été ensuite perfectionnée dans le courant des années suivantes, jusqu'à revêtir de nos jours un rôle curatif indispensable pour le traitement de cette maladie. Diverses voies d'abord ont été décrites selon la localisation et le nombre des métastases. En ce qui concerne les métastases pulmonaires, l'exploration chirurgicale bilatérale est toujours recommandée, même dans les cas où au CT-scan les métastases ne sont visibles que d'un côté. Classiquement, la thoracotomie postérolatérale est l'approche chirurgicale la plus utilisée dans les cas de métastase pulmonaire. L'approche classique est de réaliser des thoracotomies postérolatérales unilatérales séquentielles, espacées de quelques semaines. Dans l'optique de diminuer le temps de reprise de la chimiothérapie, ainsi que le risque lié à 2 anesthésies successives, d'autres approches ont été proposées : la sternotomie, la thoracoscopie, et la sternothoracotomie bilatérale transverse (Clamshell).

La thoracoscopie VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) étant une chirurgie mini invasive, ne permet pas la palpation manuelle des poumons, un acte chirurgicale, qui jusqu'à maintenant, s'est avérée la meilleur technique pour la détection des métastases pulmonaires invisibles à l'imagerie préopératoire (29). Pour cette raison donc, la thoracoscopie est principalement employée dans la réalisation des biopsies et l'évaluation du stade tumoral (30).

### **3.4.1 Sternothoracotomie bilatérale transverse (Clamshell)**

#### *Historique*

L'approche Clamshell est née vers les années 1900 et a été la première voie d'abord en chirurgie cardiaque. Par la suite, la stérnotomie, apparue en 1957, a pris sa place. Autour des années 1990 l'approche Clamshell a été remise à l'honneur (31) pour la transplantation pulmonaire bilatérale. À partir de ce moment, l'approche Clamshell a connu un vrai succès chirurgical et a été acceptée comme la méthode privilégiée lorsqu'une vision complète du médiastin est nécessaire (la métastasectomie pulmonaire bilatérale, la pericardiectomie, la chirurgie des traumatismes thoraciques et enfin la transplantation pulmonaire bilatérale).

#### *Technique*

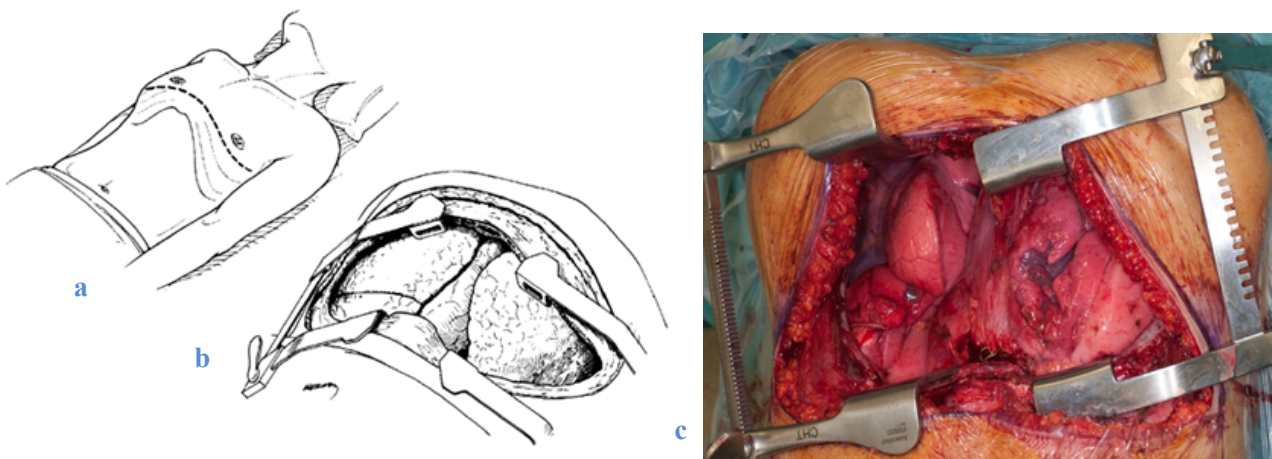
Technique : le patient est sous l'effet d'une anesthésie générale et il est préférablement intubé avec une sonde à double-lumière (SDL), idéale pour les interventions nécessitant une ventilation unipulmonaire (VUP). Le patient est positionné en décubitus dorsal ; les deux bras sont en abduction à 90° afin de laisser libres les régions axillaires et de permettre l'accès vasculaire des membres supérieurs. Le thorax du patient est légèrement soulevé pour simplifier l'ouverture de la cavité thoracique. Le périmètre chirurgical est assez grand, il comprend verticalement la région sous-claviculaire jusqu'à l'ombilic, et latéralement jusqu'aux deux lignes axillaires.

L'incision est faite en suivant les sillons sous-mammaires jusqu'à la ligne médiane antérieure et elle s'étend latéralement jusqu'à la ligne axillaire antérieure de chaque côté, dans l'intention de suivre le plus précisément possible la morphologie du patient et de rendre moins visible la cicatrice une fois que l'opération est terminée. Au niveau du sternum, les deux lignes latérales se réunissent à la hauteur du quatrième ou cinquième espace intercostal. Pour la métastasectomie pulmonaire, le quatrième espace intercostal est le plus utilisé (32). Pour explorer le médiastin postérieur ou les lobes inférieurs, l'incision de l'espace intercostal peut s'étendre jusqu'aux lignes axillaires postérieures, mais des extensions cervicales ou abdominales comporteraient des séquelles

pariétales importantes. On peut éviter une cicatrice asymétrique et irrégulière si l'incision est marquée auparavant sur la peau du patient.

L'incision cutanée est effectuée au bistouri froid, alors que le reste de l'opération est réalisé à l'aide du bistouri électrique. Pour se rapprocher de l'espace intercostal choisi on peut envisager un décollement de l'aponévrose prépectorale, mais il faut assurer une bonne hémostase des pédicules. Grand et petit pectoral, muscles accessoires de la respiration, sont incisés à la base de leur insertion costale avec le bistouri électrique.

L'ouverture de la cage thoracique est pratiquée latéralement sur la ligne mamelonnaire au niveau de l'espace intercostal choisi (image 4a). Une fois la plèvre disséquée par le bistouri électrique, cette ouverture permet un accès direct aux poumons, qui sont protégés par un tampon dans le but de poursuivre l'incision de l'espace intercostal sans les endommager. Avant de procéder à l'ouverture du sternum il faut repérer les pédicules thoraciques internes. Le sternum est sectionné transversalement en utilisant un ciseau à froid ou une scie oscillante, avant d'effectuer par la suite la ligature des pédicules thoraciques internes. La réflexion de la plèvre au niveau du médiastin antérieur est sectionnée pour permettre l'écartement des parties incisées. L'écartement se pratique à l'aide de deux écarteurs Finochietto placés à chaque angle de l'incision (33). Le résultat est une exposition complète de toutes les structures du médiastin (image 4b,c).



**Image 4 a :** ligne d'incision sousmammary bilatérale typique d'une approche Clamshell. **b,c :** Sternothoracotomie bilatérale transverse avec visualisation complète du médiastin

Quand l'opération intrathoracique est terminée, le positionnement d'un drain pleural et/ou d'un drain médiastinal est obligatoire. La jonction du sternum est réalisée par trois fils d'acier, les côtes sont stabilisées par deux séries de fils de chaque côtés, la consolidation est ultérieurement aidée par



le repositionnement naturel du thorax en retirant la surélévation du thorax mise en place pendant le positionnement du patient. Un rapprochement exagéré des arcs antérieurs costaux doit être évité, parce qu'il peut amener à un décalage entre côte et sternum (effet marche en escalier) et favoriser la survenue d'une ostéochondrite. La fermeture des plans musculaires est réalisée depuis les régions latérales vers le sternum avec du fils résorbable, pour rapprocher la musculature en évitant de la déchirer. Une réduction de l'abduction des membres supérieurs peut réduire les difficultés et les ruptures pendant la suture des muscles. Ensuite, en fonction de la préférence du chirurgien, on passe au stade de la fermeture cutanée.

Un grand avantage de l'approche Clamshell est la complète exposition du médiastin, qui facilite certaines manœuvres chirurgicales comme la palpation directe des deux poumons dans la chirurgie des métastases. Mais comme toutes les techniques chirurgicales, celle-ci aussi comporte des inconvénients. Il s'agit d'une chirurgie qui exige une longue durée d'opération et elle est responsable d'un taux élevé d'ostéochondrite sternale (33). L'incision de la musculature respiratoire accessoire peut créer des douleurs pariétales intenses et diminuer les fonctions respiratoires, les mêmes conséquences pouvant aussi être causées par une parésie des nerfs phréniques due à un grand écartement thoracique. La ligature des pédicules thoraciques cause une diminution du retour veineux en augmentant la possibilité de développer un syndrome de la veine cave supérieure. Les fonctions pulmonaires des patients doivent être réalisées avant l'intervention, pour vérifier que les parties saines des poumons sont suffisantes pour garantir une respiration correcte et éviter une insuffisance respiratoire postopératoire.

### 3.4.2 Thoracotomie postérolatérale

#### *Historique*

Les premières thoracotomies postérolatérales datent de 1897. Au cours des années cette technique s'est améliorée en devenant de nos jours une approche performante pour une série d'opérations comme la chirurgie de l'aorte, de la trachée basse, de l'œsophage, du diaphragme et des exérèses pulmonaires (pleuro-pneumectomie). Il existe différents types de thoracotomies : la thoracotomie antérieure, la thoracotomie latérale (ou axillaire) et la thoracotomie postérolatérale (la plus utilisée).

#### *Technique*

Technique : l'anesthésie est générale, le patient est installé en décubitus latéral tourné légèrement vers l'avant. Le membre inférieur en appui sur la table est fléchi, l'autre membre est en extension. Afin de ne pas endommager les tissus, un coussin est placé entre les jambes et les malléoles. Le

membre supérieur du côté opéré pend vers l'avant avec des protections pour la zone d'appui, ou est immobilisé sur un support adapté; l'autre membre supérieur est en extension et en élévation sur un support.

On marque la ligne d'incision avant le début de l'opération afin d'en assurer la précision. L'incision commence à la même hauteur de l'épine de l'omoplate, suit le bord spinal de l'omoplate (espace interscapulovertébral) et enfin s'incurve vers la ligne axillaire antérieure. Pour toutes les opérations au-dessus de la septième côte, l'incision s'effectue au même niveau (34).

L'incision cutanée est effectuée au bistouri froid. Le plan musculaire le plus superficiel est formé par le muscle trapèze et le grand dorsal; le bord antérieur du trapèze est sectionné ou récliné, alors que le grand dorsal est divisé sur toute sa longueur en appliquant une soigneuse hémostase de ses pédicules vasculaires. Le deuxième plan musculaire comprend, postérieurement, le muscle rhomboïde et, antérieurement, le muscle dentelé, qui composent les limites du triangle rhomboïdoserratique. L'incision de ce dernier évite la section de ces muscles. À ce point la cage thoracique est visible et on peut compter les espaces intercostaux en glissant la main au-dessous de l'omoplate. Vu que la première côte n'est pas palpable, les espaces sont comptés à partir de la première côte palpée (selon l'anatomie : deuxième côte). L'espace intercostal (le plus souvent le cinquième) est incisé au bistouri électrique et enfin tous les muscles intercostaux sont sectionnés. La plèvre est prudemment coupée et le poumon est protégé par un tampon monté. L'ouverture de l'espace intercostal peut être élargie vers l'avant, mais on ne peut pas l'élargir vers l'arrière parce que l'hémostase des artères intercostales est plus difficile. Un écarteur Finochietto est ensuite mis en place pour donner une vue claire du poumon. Selon le choix du chirurgien un deuxième écarteur Gosset peut être installé perpendiculairement au premier.

Quand l'opération intrathoracique est terminée, deux drains en avant de la ligne axillaire postérieure sont mis en place (afin d'éviter la compression des drains en décubitus). Le drain supérieur est inséré jusqu'à l'apex du poumon, alors que le drain postérieur est poussé jusqu'au cul-de-sac costodiaphragmatique. La taille des drains est suffisamment grande pour assurer un bon drainage. En cas de problèmes d'hémostase ou d'aérostase il est possible de placer un troisième drain. Avant de commencer la fermeture du thorax, il est conseillé de procéder à un nettoyage de la cavité pleurale au sérum chaud. Ensuite des fils à résorption lente sont utilisés pour la fermeture costale, tout en préservant les pédicules vasculonerveux intercostaux. Les muscles profonds et superficiels sont rapprochés par surjet continu de fil résorbable et le triangle rhomboïdoserratique est repositionné. Enfin la peau est suturée par points séparés ou agrafes.

La thoracotomie postérolatérale permet quasiment toutes les exérèses, tant pulmonaires que médiastinales ou pariétales. Enfin, elle a l'avantage de permettre des agrandissements (35). Cette technique est une chirurgie délabrante, qui est source de problèmes au niveau de la cicatrisation, déjà difficile à cause de l'épaisseur de la peau dorsale. La section du grand dorsal empêche son utilisation comme lambeau ; le pyothorax et l'hémithorax sont les complications postopératoires les plus fréquemment rencontrées.

## **4 Méthodologie**

### **4.1 Patient**

Étude rétrospective monocentrique qui inclut 7 patients (3 filles, 4 garçons) de moins de 21 ans, qui ont bénéficié de 17 interventions chirurgicales pour la résection des métastases pulmonaires bilatérales de sarcomes (4 ostéosarcomes, 1 rhabdomyosarcome, 1 sarcome d'Ewing, 1 sarcome non différencié) (image 5). Tous les patients ont eu une tomodensitométrie (TDM) pour le diagnostic et la localisation des éventuelles métastases. Trois d'entre eux ont présenté des métastases pulmonaires primaires (au moment du diagnostic initial de la tumeur primaire), et quatre ont développé des métastases pulmonaires secondaires (après le diagnostic de la tumeur primaire). Tous les patients ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante avant la résection de la tumeur primaire. Le contrôle thérapeutique des métastases pulmonaires s'est fait par association de chimiothérapie et chirurgie. Un des buts de la chirurgie des métastases pulmonaires est de conserver la plus grande partie possible de parenchyme pulmonaire sain, en réalisant essentiellement des « wedge resection » ou des segmentomies non anatomiques; la lobectomie et la pneumectomie ne sont indiquées que dans les cas exceptionnels. Deux approches chirurgicales ont été utilisées dans notre étude pour la résection des métastases : la technique Clamshell et la thoracotomie postérolatérale. Pendant chaque opération une palpation pulmonaire manuelle a été effectuée, afin de détecter les métastases non identifiées au CT-scan. Les critères médico-chirurgicaux pour lesquels les patients ont bénéficié d'une métastasectomie sont les suivants : la tumeur primaire peut être éradiquée totalement, la présence des métastases extrapulmonaires doit être exclue, la résection des métastases pulmonaires est complète et doit garantir une réserve pulmonaire suffisante pour le fonctionnement correct de l'appareil respiratoire. Le nombre et l'extension pulmonaire des métastases n'étaient pas des critères d'exclusion pour l'opération. Les pièces pulmonaires excisées ont toutes été analysées histologiquement ; l'absence des cellules tumorales dans les marges chirurgicales est un signe de résection complète (36). Ces interventions nécessitent un contrôle

optimal de la douleur postopératoire. Dans notre étude les différentes mode de contrôle de la douleur post-opératoires utilisées ont été la péridurale et la PCA (« patient controlled analgesia »). La péridurale est une des meilleures anesthésies pour le contrôle de la douleur ; elle permet d'administrer aux patients des petites doses d'analgésiques puissants en toute sécurité, directement dans l'espace épidural pour assurer un effet immédiat et continu. La PCA (« patient controlled analgesia ») a été administrée seulement après 4 opérations (2 post Clamshell et 2 post thoracotomie postérolatérale). La PCA est une anesthésie par voie veineuse avec dosage réglé par l'anesthésiste, mais comme son nom l'indique, l'administration du produit dépend du patient, qui peut gérer sa douleur en appuyant sur un bouton, ce qui permet l'entrée immédiate de l'analgésique dans la circulation sanguine.

Patient	Age au diagnostic	Sexe	Tumeur primaire	Localisation	Métastases	Clamshell	Thoracotomie postérolat.
1	15.4	F	Ostéosarcome	Fémur distal	synchrone	1	1
2	14.9	M	Ostéosarcome	Fémur distal	synchrone	2	4
3	13.6	M	Ostéosarcome	Fémur distal	secondaire	0	2
4	9.8	M	Sarcome d'Ewing	Côtes	secondaire	0	3
5	1.6	M	Sarcome non différencié	Hallux	secondaire	1	0
6	4.5	F	Rhabdomyosarcome	abdominal	synchrone	1	0
7	12.5	F	Ostéosarcome	Fémur distal	secondaire	2	0

**Image 5 :** tableau résumant les données cliniques des patients. Les métastases synchrones sont les métastases découvertes au moment du diagnostic de la tumeur primaire, les métastases secondaires indiquent les métastases survenues après le diagnostic.

## 4.2 Variables analysées

L'étude est basée sur une analyse rétrospective comparant deux techniques chirurgicales, à partir de différentes données : la technique chirurgicale, le nombre d'interventions, la localisation et le nombre des métastases, le taux de récurrences, les éventuelles complications postopératoires, la durée du séjour total (ST), la période en soins intensifs médico-chirurgicaux de pédiatrie (SIPI), le temps passé en soins continus (SC), la durée du drain thoracique (DT), la durée des antalgiques et l'intervalle de temps pour la reprise de la chimiothérapie si indiqué.

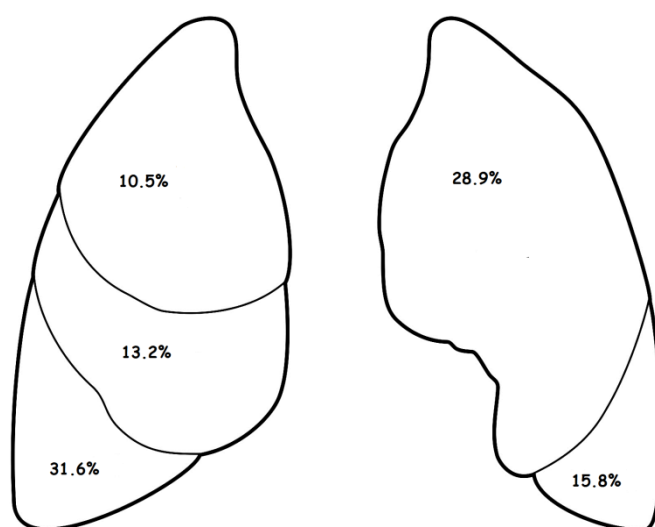
### 4.3 Statistique

L'analyse statistique était plutôt descriptive, à cause du grand nombre des variables continues. Le logiciel de référence utilisé a été le STATA/ IC 12.1 . Les différentes données cliniques ont été divisées en deux sous-groupes sur la base des techniques chirurgicales : le groupe des thoracotomies postérolatérales et le groupe des Clamshell. Les résultats obtenus pour chaque groupe ont été analysés individuellement de manière descriptive et ensuite comparés. Pour la comparaison des deux groupes, le t-test a été utilisé sur la base de deux hypothèses, l'hypothèse de base ( $H_0$ ), qui indique que la différence entre les deux groupes est zéro ( $H_0 = 0$ ) et l'hypothèse alternative ( $H_a$ ), qui indique qu'une différence entre les deux groupes existe ( $H_a \neq 0$ ). Un t-test a été effectué pour chaque variable (ST, SIPI, SC, DT) et la *p-value* de chaque t-test a été calculée. Une hypothèse est rejetée quand sa *p value* est supérieure de 0.05. On a retrouvé dans les résultats des t-tests plusieurs *p value* des différentes hypothèses ( $H_a < 0$ ,  $H_a \neq 0$ ,  $H_a > 0$ ). Dans notre étude la *p value* retenue est celle de l'hypothèse alternative  $H_a \neq 0$ . Si la *p value* de  $H_a$  est supérieure de 0.05, cela indique qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes comparés; donc, notre hypothèse de départ ( $H_0$ ) ne doit pas être rejetée. Dans le cas contraire, où la *p value* de  $H_a$  est inférieure de 0.05, notre  $H_0$  doit être rejetée, parce que  $H_a$  est significative. En ce qui concerne la comparaison de la durée de la péridurale, de la PCA et de l'intervalle de temps pour la reprise de la chimiothérapie postopératoire, une analyse descriptive a été effectuée, à cause d'un nombre limité de données.

## 5 Résultats

Sept patients, 3 filles et 4 garçons présentant des métastases pulmonaires bilatérales ont bénéficié de différentes interventions chirurgicales, pour un total de 10 thoracotomies postérolatérales et 7 sternothoracotomies bilatérales antérieures (Clamshell) (image 5). Dans notre étude l'ostéosarcome était le cancer primaire le plus fréquent (4 cas), suivi par 1 cas de rhabdomyosarcome, 1 cas de sarcome d'Ewing et 1 cas de sarcome non différencié. Le fémur distal était le site primaire du cancer dans les 4 cas d'ostéosarcome, le cas de sarcome d'Ewing était localisé au niveau des côtes, le cas de sarcome non différencié au niveau de l'hallux et le cas de rhabdomyosarcome au niveau abdominal (image 4). Dans tous les cas, la tumeur primaire a été réséquée complètement. Il n'a pas été documenté de rechutes au site du cancer primaire. Le DFI (disease-free interval) représente l'intervalle de temps entre la chirurgie de la tumeur primaire et la chirurgie des métastases. Dans notre étude le DFI varie entre 0 mois à 10 ans, 3 patients sur 7 présentant des métastases au moment du diagnostic. 2 patients sur 7 (29%) ont bénéficié de 5 thoracotomies postérolatérales, 3 sur 7 (42%) ont bénéficié de 4 thoracotomies bilatérales antérieures et 2 sur 7 (29%) ont bénéficié

de 5 thoracotomies postérolatérales et de 3 thoracotomies bilatérales antérieures, pour une moyenne de 2.4 opérations par patients. 100% des patients ont développé des métastases pulmonaires bilatérales. Dans 60% des cas les métastases étaient localisées au niveau du lobe supérieur gauche et dans le lobe inférieur droit (image 6). En moyenne, le nombre de métastases visualisées au CT-scan par patient était de 7. Le nombre des métastases palpées et était en moyenne de 8 par patient. Ce résultat confirme l'importance de la palpation manuelle des poumons pendant l'opération, laquelle permet de trouver des lésions invisibles au Ct-scan. Aucun décès per opératoire n'est relevé.



**Image 6:** localisation des métastases pulmonaires de tous les patients enregistrés dans l'étude.

En ce qui concerne le groupe des thoracotomies postérolatérales (10 opérations) l'âge moyen des patients était de 17.5 ans, la durée de séjour totale (ST) était en moyenne de 7.5 jours (4-16), le temps de séjour aux soins intensifs et en soins continus était respectivement de 0.2 jours (0-2) et 3 jours (0-6) en moyenne. La durée du drainage thoracique (DT) était en moyenne de 3.6 jours (2-6). Deux traitements ont été utilisés pour le contrôle de la douleur postopératoire: la péridurale et la PCA. Dans 8 cas sur 10 la péridurale a été prescrite comme moyen d'antalgie postopératoire principale pour une durée moyenne de 3.3 jours (1-6). Pour les deux cas restants, la PCA était l'antalgique choisi, pour une durée moyenne de 3 jours. Les complications postopératoires ont été principalement des pneumothorax (4 cas) et un cas de pneumopathie. La reprise de la chimiothérapie postopératoire a été possible seulement dans 2 cas (30%), avec en moyenne un intervalle de temps de 18.5 jours (16-21).

Concernant la sternothoracotomie bilatérale antérieure ou Clamshell (7 opérations) l'âge moyen des patients était de 12.9 ans, la durée totale de l'hospitalisation (ST) était en moyenne de 7 jours (4-10), la période en SIPI et en soins continus (SC) était respectivement de 0.9 jours (0-3) et 3.7 jours (2-6) en moyenne. La durée moyenne du drainage thoracique (DT) était de 3 jours (2-5). La douleur postopératoire a été contrôlée par deux antalgiques différents, la PCA et la péridurale ; 2 cas de PCA et 5 cas de péridurale ont été enregistrés pour une durée respective de 2.5 jours (2-3) et de 4.4 jours (2-5) en moyenne. Un pneumothorax et un épanchement persistant ont été les seules complications postopératoires documentées. Dans tous les cas (100%), la reprise de la chimiothérapie a été possible dans un intervalle moyen post-opératoire de 21 jours (0-42), alors que dans un de ces cas la reprise a été possible tout de suite après l'opération. Dans le même groupe, aucun patient n'a développé une ostéochondrite sternale, complication fréquemment rencontrée après une approche Clamshell (31)

La « *p* value » de chaque variable comparée des deux groupes d'opération était supérieure de 0.05. La *p* value concernant la durée du séjour total était de 0.74. Pour le séjour en SIPI elle était de 0.22, pour le séjour en soins continu elle était de 0.41, et pour la durée du drain thoracique elle était de 0.33. L'âge des patients au moment des opérations n'a pas eu d'effet sur les variables analysées. Les patients plus jeunes ont eu autant de jours d'hospitalisation que les autres et vice versa. La durée moyenne du suivi (période allant de l'âge du diagnostic à la date du dernier suivi) pour les deux groupes était en moyenne de 5.1 ans (1.8-11.3). À l'heure actuelle, seulement 3 patients (42%) sont encore vivants, parmi lesquels deux sont en récurrence, les 4 patients restants (58%) étant décédés.

Données	Clamshell	Thoracotomie postérolatérale	Données statistiques
Nombre d'interventions	7	10	
Séjour hospitalier total	7 ± 2.16	7.5 ± 3.4	NS
Séjour en SIPI	0.9 ± 1.5	0.2 ± 0.6	NS
Séjour en SC	3.7 ± 1.5	3 ± 1.8	NS
Durée du drainage thoracique	3 ± 1.2	3.6 ± 1.3	NS
Durée de la péridurale	3.8 ± 1.3	3.2 ± 1.4	NS
Intervalle de temps pour la reprise de la chimiothérapie	21.5	18.5	

**Image 7 :** Tableau résumant les résultats décrits dans l'étude. NS : donnée statistique non significative

## 6 Discussion

Au fil des années la chirurgie associée aux autres thérapeutiques s'est révélée un traitement efficace contre les cancers métastatiques chez l'enfant et l'adulte, permettant une augmentation considérable de la durée de vie des patients. En oncologie pédiatrique, 10-40% des cancers solides présentent des métastases pulmonaires au moment du diagnostic (37). Différentes études ont démontré l'efficacité de la chirurgie des métastases pulmonaires, permettant, surtout dans les ostéosarcomes, d'obtenir une amélioration du pronostic (38)(9)(39). À l'heure actuelle, la thoracotomie postérolatérale séquentielle représente l'approche chirurgicale classique utilisée dans le traitement de métastases pulmonaires bilatérales (37)(40)(41).

Notre étude évalue la possibilité de l'abord par thoracotomie antérieure bilatérale en un temps (type Clamshell), déjà décrite chez l'adulte (32), comme approche chirurgicale pour le traitement de métastases pulmonaires bilatérales chez l'enfant et l'adolescent. Une approche chirurgicale, qui permet, en une seule intervention, une excellente vision et palpation manuelle des deux poumons.



Au cours de ces dernières années, d'autres techniques chirurgicales, comme la stérnotomie médiane et la thoracoscopie, ont été l'objet de différentes études dans le but d'évaluer leur efficacité chirurgicale dans le traitement des métastases pulmonaires. La stérnotomie médiane, comme l'approche Clamshell, a l'avantage d'éviter une deuxième opération, parce qu'elle permet d'effectuer, grâce à l'accès aux deux poumons, une résection métastatique bilatérale lors d'une seule intervention (40)(42)(43). Le seul désavantage de la stérnotomie médiane est une possible difficulté à explorer le lobe inférieur du poumon gauche (43), désavantage ne figurant pas dans la technique Clamshell grâce à la meilleure exposition du médiastin (image 8). La thoracoscopie ou VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) est une chirurgie mini invasive utilisée surtout pour effectuer des biopsies et pour déterminer le stade tumoral. Son utilité, en cas des métastases pulmonaires bilatérales, est encore très controversée. Les avantages de la thoracoscopie par rapport à la thoracotomie classique sont une durée inférieure du séjour hospitalier et une douleur postopératoire moins importante (44). En revanche, la thoracoscopie ne permet pas une palpation manuelle des poumons, un geste intraopératoire qui représente, à l'heure actuelle, la meilleure technique pour la détection de métastases invisibles à l'imagerie (29) et qui est recommandé dans les directives des protocoles de traitement des sarcomes pédiatriques. Fortes, et al. ont rapporté que 32.5% de nodules malins ne sont pas détectés au PET-CT et 50% ne sont pas visibles au CT, et McComarck et al. ont démontré que la technique VATS permet la détection de seulement 22 % des nodules pulmonaires (45). Ces études limitent clairement l'utilisation de la technique VATS en cas de métastases pulmonaires. La technique elle-même présente des limites dans la détection des lésions. De plus, les métastases généralement invisibles à l'imagerie (30-50%) ne sont pas réséquées, vue l'impossibilité de pratiquer une palpation manuelle des poumons.

Caractéristiques	Clamshell	Thoracotomie postérolatérale	VATS	Stérnotomie médiane
Palpation manuelle	oui	oui, unilatérale	non	oui
Exploration bilatérale	oui	non	Oui, mais difficile	Oui, difficile lobe inf. gauche
Résection tumorale complète	oui	oui, avec 2 interventions	non	oui
Nombre d'anesthésies	1	2	1	1

**Image 8:** Tableau qui montre la comparaison des différentes techniques chirurgicales citées dans l'étude.

Notre question de recherche au départ était de savoir si la technique Clamshell, là où elle est indiquée, permettait une reprise plus précoce de la chimiothérapie sans augmentation de la morbidité et une diminution globale du temps de séjour hospitalier. En ce qui concerne les jours d'hospitalisation, nous n'avons pas remarqué de différence significative, avec 7.5 jours en moyenne pour la thoracotomie postérolatérale et 7 jours pour l'approche Clamshell. Les résultats concernant la durée du drainage thoracique et de l'analgésique postopératoire étaient équivalents dans les deux groupes.

Nous avons pu mettre en évidence une différence significative dans l'intervalle de temps avant la possibilité de reprise de la chimiothérapie. Comme décrit précédemment, l'exploration bilatérale en cas de métastases pulmonaires est fortement recommandée. Actuellement la thoracotomie postérolatérale séquentielle est l'approche habituelle pour le traitement chirurgical des métastases pulmonaires. Une approche qui nécessite soit deux abords successifs qui augmentent fortement le temps opératoire, soit plus souvent la programmation de deux interventions espacées de quelques semaines l'une de l'autre pour effectuer une exploration bilatérale adéquate. L'approche Clamshell permet en revanche une exploration bilatérale et la palpation manuelle des deux poumons dans un seul temps sans augmentation de durée opératoire significative.

Dans notre étude cette différence a joué un rôle important en ce qui concerne la durée de l'intervalle de temps pour la reprise de la chimiothérapie dans la période postopératoire. Dans le groupe des thoracotomies postérolatérales la reprise de la chimiothérapie a été possible dans 30 % des cas où elle était requise 18 jours après l'intervention. Pour le groupe Clamshell tous les patients nécessitaient une chimiothérapie post-opératoire et ont pu en bénéficier dans un intervalle moyen de

de 21 jours post-opératoire. Dans un cas elle a été possible immédiatement. Même si l'intervalle de temps entre la dernière intervention et le début de la chimiothérapie dans le groupe Clamshell est 3 jours de plus que celui du groupe des thoracotomies postérolatérales, ceci n'est pas significativement différent et permet de gagner en cas d'exploration séquentielle espacées de quelques semaines le délai imposé entre les deux opérations.

Le nombre limité d'opérations effectuées (7 Clamshell et 10 thoracotomies postérolatérales), l'hétérogénéité des groupes comparés et le nombre restreint de patients à disposition ont représenté les limitations principales de cette étude, ajoutées aux inconvénients généralement rencontrés dans les études rétrospectives d'une maladie rare.

## **7 Conclusion**

L'objectif de chaque traitement en médecine est d'être efficace contre la maladie et de causer le moins d'effets secondaires possibles. D'après notre étude, nous pouvons suggérer que l'approche Clamshell représente une alternative efficace à la thoracotomie postérolatérale séquentielle dans le traitement des métastases pulmonaires des sarcomes chez l'enfant et l'adolescent. L'approche Clamshell est une chirurgie qui permet d'éviter les risques liés à une deuxième anesthésie, qui donne la possibilité au chirurgien d'explorer les deux poumons et de pratiquer une palpation manuelle, et qui offre, selon nos observations, une diminution potentielle de l'intervalle de temps avant la reprise de la chimiothérapie lorsque celle-ci est indiquée, tout en présentant les mêmes suites postopératoires qu'une thoracotomie postérolatérale séquentielle.

## **8 Remerciements**

Je souhaiterais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement le Docteur Jean-Marc Joseph, médecin adjoint dans le service de chirurgie pédiatrique du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), qui, en tant que tuteur de ce travail, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de sa réalisation.

Je tiens aussi à témoigner ma reconnaissance, et ma gratitude au Professeur Jean-Yves Zambelli, médecin chef de l'Unité pédiatrique de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHUV, pour avoir accepté d'être l'expert de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Olivier Abbo, chef de clinique dans le service de chirurgie pédiatrique du CHUV, pour son aide précieuse dans la récolte et l'analyse des données cliniques, dans la correction et la rédaction de ce mémoire.

Je remercie aussi Madame E. Gracia, data manager de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHUV, pour sa disponibilité à nous fournir les dossiers et les données cliniques des patients.

Enfin, je tiens à remercier Monsieur Vittorio Frigerio, Professeur de français à l'université de Dalhousie au Canada, pour son précieux aide et pour sa disponibilité démontrés dans la correction de ce mémoire.

## 9 Références

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Giugno;36(4):277–85.
2. Ross JA, Olshan AF. Pediatric Cancer in the United States: The Children's Oncology Group Epidemiology Research Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Oct 1;13(10):1552–4.
3. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012 Oct 4;2(1):14.
4. Rubino C, Shamsaldin A, Lê MG, Labbé M, Guinebretière J-M, Chavaudra J, et al. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Feb;89(3):277–88.
5. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer.* 1998;77(3):370–7.
6. Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet J-C, Marec-Berard P, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer.* 2005 Sep 1;104(5):1100–9.
7. Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1235–9.
8. Soft Tissue Sarcoma Treatment Protocols. 2013 Jul 18 [cited 2013 Oct 8]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2007168-overview>
9. Tronc F, Conter C, Marec-Berard P, Bossard N, Remontet L, Orsini A, et al. Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1240–6.
10. William H Meyer SLS. Soft tissue sarcomas of childhood. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(3):269–80.
11. Miettinen M, Lehto VP, Badley RA, Virtanen I. Alveolar rhabdomyosarcoma. Demonstration of the muscle type of intermediate filament protein, desmin, as a diagnostic aid. *Am J Pathol.* 1982 Aug;108(2):246–51.
12. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol.* 2013 Nov;20(6):387–97.
13. Osteosarcoma. 2012 Jul 10 [cited 2013 Oct 14]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1256857-overview#a0199>
14. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, Liu XF, Triche TJ, Denny CT. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet.* 1994 Feb;6(2):146–51.

15. Chaffer CL, Weinberg RA. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1559–64.
16. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell*. 2008 Jun;14(6):818–29.
17. Knowles LM, Gurski LA, Engel C, Gnarr JR, Maranchie JK, Pilch J. Integrin  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  and fibronectin upregulate Slug in cancer cells to promote clot invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2013 Aug 21;
18. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res*. 2010;2:14.
19. Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the “seed and soil” theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med*. 2006 Dec;6(4):145–9.
20. Auerbach R. Patterns of tumor metastasis: organ selectivity in the spread of cancer cells. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 1988 Apr;58(4):361–4.
21. Sugarbaker ED. The organ selectivity of experimentally induced metastases in rats. *Cancer*. 1952;5(3):606–12.
22. Fokas E, Engenhardt-Cabillic R, Daniilidis K, Rose F, An H-X. Metastasis: the seed and soil theory gains identity. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec 1;26(3-4):705–15.
23. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1655–64.
24. Kakinuma T, Hwang ST. Chemokines, chemokine receptors, and cancer metastasis. *J Leukoc Biol*. 2006 Apr 1;79(4):639–51.
25. Malik G, Knowles LM, Dhir R, Xu S, Yang S, Ruoslahti E, Pilch J. Plasma fibronectin promotes lung metastasis by contributions to fibrin clots and tumor cell invasion. *Cancer Res*. 2010 Jun 1;70(11):4327–34.
26. J F. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med*. 2003 Nov;3(7):643–51.
27. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DHY, et al. Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):602.
28. Huang Y-M, Hou C-H, Hou S-M, Yang R-S. The Metastasectomy and Timing of Pulmonary Metastases on the Outcome of Osteosarcoma Patients. *Clin Med Oncol*. 2009 Sep 14;3:99–105.
29. Su X, Ma G, Zhang X, Long H, Rong T. Surgical approach and outcomes for treatment of pulmonary metastases. *Ann Thorac Med*. 2013;8(3):160–4.
30. Guye E, Lardy H, Piolat C, Bawab F, Becmeur F, Dyon J-F, et al. Thoracoscopy and Solid Tumors in Children: A Multicenter Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2007 Dec;17(6):825–30.

31. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990 May;49(5):785–91.
32. Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG 2nd, McCormack PM, Rusch VW, Burt ME, et al. The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jul;58(1):30–32; discussion 33.
33. J. Jougon, F. Delcambre, J.-F. Velly. Voies d’abord chirurgicales antérieures du thorax. EMC, Elsevir Masson SAS; 2004.
34. P.-Y Brichon. Thoracotomies latérales et postérolatérales. EMC, Elsevir Masson SAS; 2009.
35. La thoracotomie postéro-latérale [Internet]. EM-Consulte. [cited 2013 Apr 13]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/124076/article/la-thoracotomie-postero-laterale>
36. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer Amst Neth.* 2005 Jul;49(1):25–33.
37. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer J, Warmann SW. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Feb;21(1):79–87.
38. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, Cox CS Jr, Hayes-Jordan A, Benjamin RS, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg.* 2006 Jan;41(1):194–9.
39. Letourneau PA, Shackett B, Xiao L, Trent J, Tsao KJ, Lally K, et al. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg.* 2011 Feb;46(2):332–5.
40. Tsai J, Mattei P. Median sternotomy for bilateral pulmonary metastasectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2012 Jul;47(7):1345–8.
41. Häcker F-M, von Schweinitz D, Gambazzi F. The relevance of surgical therapy for bilateral and/or multiple pulmonary metastases in children. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2007 Apr;17(2):84–9.
42. De Oliveira-Filho AG, Neto LS, Epelman S. Median sternotomy for the resection of bilateral pulmonary metastases in children. *Pediatr Surg Int.* 1998 Oct;13(8):560–3.
43. Fuchs J, Seitz G, Ellerkamp V, Dietz K, Bosk A, Müller I, et al. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Surg Oncol.* 2008 Dec;17(4):323–30.
44. Eckardt J, Licht PB. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: A prospective, sequentially controlled study. *CHEST J.* 2012 Dicembre;142(6):1598–602.
45. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jul;62(1):213–216; discussion 216–217.

